

HAIRY CELL LEUKEMIA و تازه‌های آن

■ دکتر محمد فاکر

فوق تخصص هماتولوژی - انکولوژی
و پیوند مغز استخوان

چکیده:

HCL اختلال لنفوپرولیفراتیو مزمن سلول‌های memory B.Cell است با پروجکشن Hairy سیتوپلاسم و طحال بزرگ و کاهش تولید سلول‌های مغز استخوان. پاتوژنز بیماری موتاسیون BRAF کیناز است و به همین دلیل به درمان BRAF inhibitor پاسخ می‌دهد (داروی Vemurafenib). اغلب بیماران با سایتوپنی و اسپلنومگالی مراجعه می‌کنند و مغز استخوان نیز dry tap است. درمان Choice، پورین آنالوگ‌ها به علاوه ریتوکسی ماب است.

کلید واژگان: hairy cell leukemia، H.C.L

پیشگفتار:

H.C.L اختلال لنفوپرولیفراتیو مزمن Activated memory B cell است که با تجمع سلول‌های B مچور و پروجکشن‌های Hairy سیتوپلاسم مشخص می‌شود که به طور تیپیک به اسپلنومگالی و کاهش تولید سلول‌های مغز استخوان منجر می‌شود.

موتاسیون در BRAF کیناز به عنوان پاتوژنز این بیماری مطرح شده است و پاسخ به درمان BRAF inhibitor موید این است که سیگنال Oncogenic BRAF باعث پرولیفراسیون و سرویوال HCL می‌شود. BRAF عضوی از خانواده‌ی سرین-ترئونین کیناز است که موجب افزایش سرویوال و پرولیفراسیون سلول می‌شود. موتاسیون نقطه‌ای فعال‌کننده‌ی BRAF در پاتوژنز HCL دخیل است.

از علل مساعدکننده می‌توان از اشعه یونیزان، EBV، مواد شیمیایی ارگانیک، کار با چوب و کشاورزی نام برد. موارد فامیلیال نیز گزارش شده است که HLA Haplo Type یکسان دارند.

به علت منشأ سلولی HCL، آنتی ژن‌های پان B سل (CD 19,20,22) اکسپرس می‌شوند ولی مارکرهای Stage‌های ابتدایی تر B Cell (مثل CD 10,21) اکسپرس نمی‌شوند. همچنین این سلول‌ها مارکرهای سطحی‌ای را که روی B سل‌ها شایع نیستند مثل CD11c (مونوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها)، CD25 (سلول‌های T فعال شده) و CD103 (سلول‌های T) نیز اکسپرس می‌کنند. CD103 برای HCL مارکری سنسیتیو است.

شایع‌ترین ابنورمالیتی‌های کاریوتایپ مشاهده شده در HCL، تریزومی کروموزوم ۵ است. سلول‌های HCL چندین ماده را تولید می‌کنند، از جمله سیتوکین‌ها مثل FGF و TGFβ که مسئول فیروز مغز استخوان در HCL هستند و TNFα که مسئول ساپرن مغز استخوان و در نتیجه پان سیتوپنی است. سن متوسط شروع بیماری در ۵۲ سالگی است و نسبت مرد به زن ۴ به ۱ است.

تظاهرات کلینیکی:

اغلب بیماران HCL با سیمپتوم‌های مربوط به اسپلنومگالی و سیتوپنی‌ها مراجعه می‌کنند مثل ضعف و خستگی زودرس و عفونت و خونریزی. گاهی بیماران با واسکولیت، معمولاً Pan یا واسکولیت پوستی لوکوسیتو کلاستیک مراجعه می‌کنند. محدود بیماران با درد استخوان و یا ضایعات استخوانی در تصویربرداری مراجعه می‌کنند. اسپلنومگالی در ۸۰٪ موارد و هیپاتومگالی در ۲۰٪ موارد و LAP در ۱۰٪ موارد دیده می‌شود. پان سیتوپنی نیز در ۶۰-۸۰٪ موارد و LDH اغلب نرمال و لوکوسیتوز ۱۰,۰۰۰ در ۱۰-۲۰٪ موارد دیده می‌شود.

پاتولوژی:

سلول‌های Hairy در گردش در حدود ۹۰٪ موارد در خون محیطی دیده می‌شوند. این سلول‌ها مونونوکلئید و با سایز ۱-۲ برابر لنفوسیت بالغ و دارای هسته‌ای معمولاً Ovoid هستند. مغز استخوان قابل آسپیره نیست (dry tap) که به علت فیبروز ناشی از INL است. مغز استخوان اغلب هیپرسلولار بوده در ۱۰-۲۰٪ موارد هیپوسلولار و حتی شبیه آپلاستیک آنمی است. سلول‌های Hairy در مغز استخوان نمای Fried egg دارند.

درمان:

بسیاری از بیماران HCL آسیمپتوماتیک هستند و برای ماه‌ها تا سال‌ها بعد از تشخیص می‌توانند تحت نظر باشند. درمان زودتر نفعی ندارد و فقط بایستی موقعی انجام شود که یک یا چند مشکل یا سیمپتوم زیر را داشته باشد.

۱. سیتوپنی‌های significant مثل مطلق نوتروفیل ۱۰۰۰ یا آنمی

سیمپتوماتیک با $Hb < 11$ یا خونریزی به علت $PLT < 100,000$

۲. اسپلنومگالی یا LAP سیمپتوماتیک

۳. سیمپتوم‌های Constitutional

بیمارانی که در بدو درمان $Hb < 10$ و یا $PLT < 100,000$ دارند
واضحاً Relapse-free survival کوتاه‌تری دارند نسبت به کسانی که این خصوصیات را ندارند.

پورین آنالوگ‌های پنتوستاتین و کلادربین، سیتوتوکسیک‌هایی هستند که CRهای طولانی ایجاد می‌کنند و Choice هستند. فلودارابین عضو دیگر این خانواده است. کامپینیشن پورین آنالوگ‌ها با مونوکلونال Ab مثل Rituximab منجر به RRهای بالاتری می‌شود.

$INF\alpha$ با مکانیسم نامشخص در HCL موثر است و اگر چه منجر به نرمال شدن PBS در اغلب بیماران می‌شود ولی CR واقعی نادر است.

در موارد مقاوم به درمان پورین آنالوگ، Anti CD22 (آلمتوزومب) و بعد ریتوکسی ماب Anti CD20 انتخابی است. درمان با (Vemurafenib)Zelboraf BRAF inhibitor در دست تحقیق است.

Reference:

1. Up to Date 2016.
2. Kaushansky K, Lichtman M.A, Prchal J.T. Williams Hematology, McGraw Hill, 2016.